Aus dem Physiologischen Institut der Universität Bern (Hallerianum)
(Direktor: Prof. Dr. A. von Muralt)
der Hochalpinen Forschungsstation Jungfraujoch
und dem Physiologischen Institut der Universität Göttingen

Über den Nachweis von Hämopoietin im menschlichen Blut bei Höhenaufenthalt

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Bern

vorgelegt von

THOMAS U. L. BIBER

von Zürich und Thalwil

Bern 1957

Druck von Benno Schwabe & Co.

Basel

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Bern (Hallerianum)
(Direktor: Prof. Dr. A. von Muralt)
der Hochalpinen Forschungsstation Jungfraujoch
und dem Physiologischen Institut der Universität Göttingen

Über den Nachweis von Hämopoietin im menschlichen Blut bei Höhenaufenthalt

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Bern

vorgelegt von

THOMAS U.L. BIBER

von Zürich und Thalwil

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

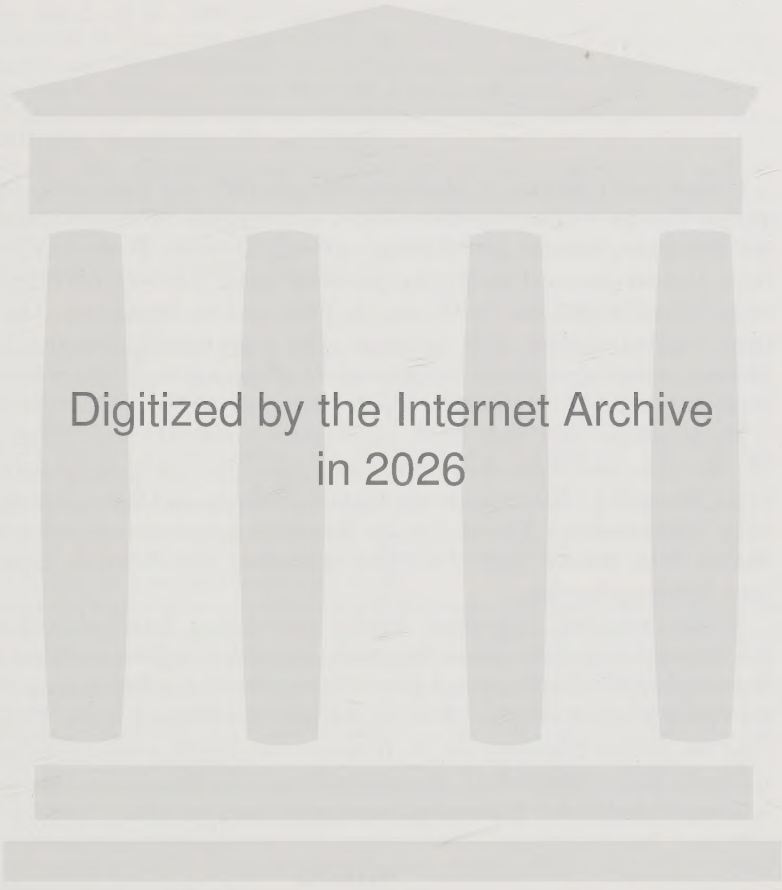
Bern 1957
Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel

Von der Medizinischen Fakultät auf Antrag des Herrn Prof. Dr. *A. von Muralt* zum Druck als Dissertation genehmigt.

Bern, den 8. Dezember 1956

Der Dekan der Medizinischen Fakultät:
Prof. Dr. *W. Wilbrandt*

Sonderabdruck aus «Helvetica Physiologica et Pharmacologica Acta»
Vol. 15. Fasc. 4 (1957), p. 408–418


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547619_0129

Carnot und *Deflandre* entdeckten erstmals 1906 bei Testtieren, denen sie vorher Plasma von anämisierten Tieren eingespritzt hatten, eine Erhöhung der Erythrocytenzahl. Das Plasma von anämisierten Tieren enthielt nach ihrer Ansicht einen auf die Erythropoiese (Bildung der roten Blutkörperchen) stimulierend wirkenden Stoff, den sie Hämopoietin benannten. Die Ergebnisse wurden vielfach teils bestätigt oder angezweifelt, wie sich aus den zusammenfassenden Darstellungen von *H. H. Loeschcke* (1950), *Grant* (1952), *Hirsjärvi* (1953), *Castle* (1954), *Nizet* (1955) und *Erslev* (1955) ersehen läßt.

Hämopoietin ließ sich auch im Nabelschnurblut von Neugeborenen (*E. Loeschcke* und *Schwartzer* 1939 und *Klingelhöffer* 1948), im fötalen Schafsblut (*Bonnsdorf* 1949), bei kreislaufkranken Menschen (*Bonnsdorf* und *Jalavisto* 1948) und bei Tieren, die im Unterdruck gehalten wurden (*P. Th. Müller* 1912, *Förster* 1025, *Têi* 1938, *Bonnsdorf* und *Jalavisto* 1948, *Reissman* 1950) nachweisen.

E. Loeschcke und *Schwartzer* hatten neben dem Nabelschnurblut auch 2 Plasmaproben einer Versuchsperson, die sich auf 3500 m Höhe befand, untersucht. Die eine Plasmaprobe (8. Tag in der Höhe) hatte nach Injektion bei einem Kaninchen einen Anstieg der Erythrocytenwerte zur Folge, während die andere Plasmaprobe (4. Woche in der Höhe) wirkungslos war.

Durch die vorliegende Untersuchung soll die Frage der Hämopoietinbildung während der Höhenanpassung abgeklärt werden.

Methodik

Mensch

Blutentnahmen. Als Blutspender dienten Studenten. Bei den Hochgebirgsversuchen erreichten die Versuchspersonen mit der Bahn das Jungfraujoch (3500 m) und hielten sich in der Hochalpinen Forschungsstation auf. In Bern (500 m) entnommene Plasmaproben (Kontrollen) wurden als «Tiefenplasma», auf dem Jungfraujoch entnommene Proben als «Höhenplasma» bezeichnet. Am Tage vor dem Höhenaufstieg erfolgten die Kontrollentnahmen in Bern. Um das Knochenmark nicht durch Anämisierung zu reizen, wurden nicht mehr als 20 ml Blut entnommen. Bei mehr-

maligen Entnahmen durfte die Menge des entzogenen Blutes nur bei der letzten Spende einer Versuchsreihe 20 ml überschreiten.

Die Gewinnung und Verarbeitung des Blutes wurde unter Sauerstoffausschluß vollzogen, da *Klingelhöffer* (1948), *Günther* (1951) und *Hodgson* (1954) eine Inaktivierung von Hämopoietin durch Sauerstoff nachgewiesen hatten. Spritzen, Kanülen und Behälter waren mit Stickstoff gefüllt.

Die Blutgerinnung wurde durch Zusetzen von 1 ml 4%igen Natriumcitrats auf 10 ml Blut verhindert. Sofort nach der Entnahme wurde das Plasma durch Zentrifugieren bei 4–7° C von den Erythrocyten getrennt, abpippetiert, in Ampullen eingeschlossen und durch ein Alkohol-Tockeneis-Gemisch tiefgefroren. Dieses Verfahren ermöglichte ein Aufbewahren des Plasmas über Monate und eine gleichzeitige Prüfung von Proben, die zu verschiedenen Zeitpunkten entnommen worden waren. Unmittelbar vor der Injektion wurde das Plasma aufgetaut und auf 37° C erwärmt.

Der Plasmaextrakt wurde nach der Methode von *Borsook* (1954) gewonnen. Auch hier wurde ohne Sauerstoffzutritt gearbeitet.

Messungen. Die Erythrocytenzählung erfolgte in Neubauer-Kammern durch Doppelbestimmungen, in der Höhe durch Vierfachbestimmungen. Die Pipetten wurden den einzelnen Versuchspersonen zugeteilt. Die Reticulocyten wurden mit Brillantkresylblau gefärbt. Es wurden jeweils 3000 Zellen ausgezählt. Die Entnahmen erfolgten immer zu den gleichen Tageszeiten.

Testtiere

Als Testtiere dienten 150–250 g schwere Ratten. Diesen wurde 1% des Körpergewichtes Plasma oder Plasmaextrakt injiziert.

Großes Gewicht wurde darauf gelegt, daß die Ratten stets den gleichen Tagesrhythmus hatten: Mahlzeiten zur gleichen Tageszeit, Blutentnahmen zur selben Stunde. So wurden Schwankungen der Blutzusammensetzung mit der Tageszeit (*Goldeck* und *Heinrich* 1949) ausgeschaltet.

Die Entnahmen zur Messung der Erythro- und Reticulocyten wurden durch Anschneiden oder Anstechen einer Schwanzvene – in den ersten Versuchen ohne, in den späteren mit Äthernarkose – vorgenommen. Es bestand der Eindruck, daß die Streuung durch die Narkose vermindert wurde.

Im ersten Versuch wurden ca. 3000–4000 Erythrocyten in Neubauer-Kammern in Doppelbestimmungen ausgezählt. In den späteren Versuchen wurde das Hämoskop von Hellige[1] benützt, nachdem die Eichkurven für Rattenerythrocyten aufgestellt worden waren und nachdem festgestellt worden war, daß die *Price-Jones*-Kurven weder durch die individuellen Schwankungen noch durch den Versuch selber wesentlich verändert wurden. Um die Tiere im Verlauf des Testes nicht stärker zu anämisieren, mußte auf die Hämoglobin-, Hämatokrit- und Blutvolumenbestimmung verzichtet werden.

Um den individuellen Schwankungen der Ratten auszuweichen, wurden nie Einzelwerte von Ratten, sondern immer Gruppenmittelwerte von 3–12 gleich behandelten Ratten genommen. Es wurde jeweils der mittlere Fehler des Mittelwertes[2] angegeben. Der Unterschied zwischen zwei Durchschnitten wurde mittels der *t*-Verteilung[2] statistisch geprüft.

Ergebnisse

1. Der Erythrocytenanstieg

Die Abb. 1 zeigt die Erythrocytenwerte von 6 Studenten vor, während und nach einem 2tägigen Höhenaufenthalt auf dem Jungfraujoch. Die Ver-

[1] Hämoskop der Firma Hellige, Freiburg i. Br. (Deutschland).

[2] *Linder* 1945, S. 47 und 53.

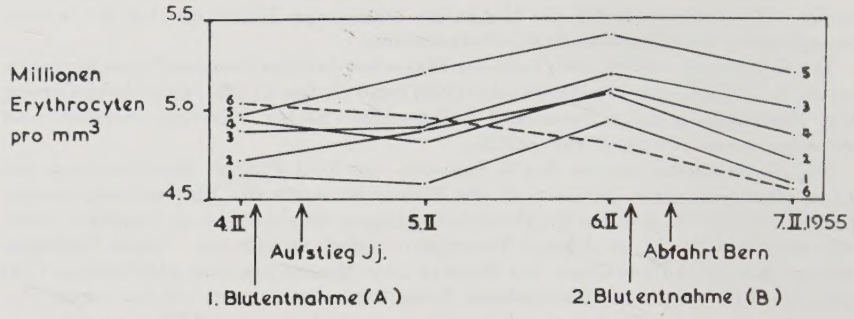


Abb. 1. Erythrocytenwerte von 6 Stunden während eines Höhenaufenthaltes auf dem Jungfraujoch.

suchspersonen waren wegen der schlechten Witterung in ihrer Bewegungsfreiheit stark eingeschränkt. Am 2. Tag des Aufenthaltes in der Höhe waren die Erythrocytenzahlen aller Studenten angestiegen. Eine Ausnahme bildete die Versuchsperson 6, die über Müdigkeit und Übelkeit klagte und deren Werte konstant abfielen. Zum Abfall der Erythrocytenwerte nach der Rückkehr nach Bern ist zu bemerken, daß die zweite Blutentnahme viel größer war als die erste (150 ml bzw. 20 ml) und daß die Versuchspersonen an diesem Tag eine größere Skitour durchgeführt hatten. Die Höhenplasmaproben wurden für jede Versuchsperson einzeln den Testratten injiziert.

Im Test (Abb. 2) war am zweiten Tag nach der Injektion des Höhenplasmas (2. Blutentnahme) bei den Versuchstieren ein Anstieg des Mittelwertes um $0{,}80 \pm 0{,}19 \cdot 10^6$ Erythrocyten/mm³ zu beobachten, während die mit Tiefenplasma (1. Blutentnahme) injizierten Kontrolltiere im Mittelwert um $0{,}91 \pm 0{,}08 \cdot 10^6$ Erythrocyten/mm³ sanken. Das P der Differenz an diesem Tag war unter 0,0001.

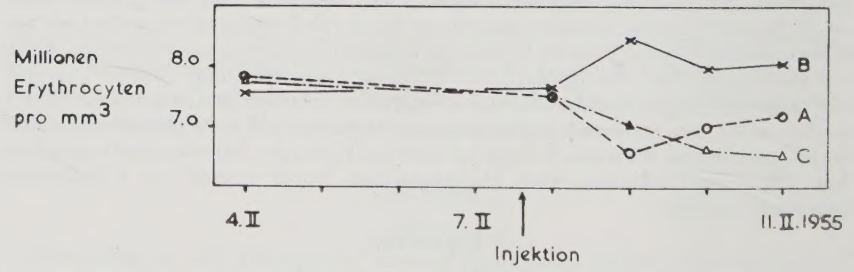


Abb. 2. Erythrocytenmittelwerte der Tiergruppen mit Plasmainjektion von der ersten (A o–o–o) und von der zweiten (B x–x–x) in Abb. 1 eingezeichneten Blutentnahme. Der Wahrscheinlichkeitswert für die Differenz P ist am 4. Februar über 0,01, am 8. Februar 0,3 und am 9. Februar unter 0,0001. C (△–△–△) zeigt noch separat die Unwirksamkeit des Plasmas der 2. Blutentnahme von Versuchsperson 6 in Abb. 1.

Das Absinken der Kontrollgruppe am 9. Februar war besonders auffallend, es konnte auf den auch von anderen Autoren beobachteten (*Hirsjärvi* 1955), durch die Plasmainjektion verursachten Verdünnungseffekt zurückgeführt werden. Dieser Effekt verschwand am 10. und 11. Februar und hatte ein Ansteigen der Kontrollgruppe zur Folge. Beim Anstieg in beiden Gruppen am 11. Februar mußte jedoch schon eine Stimulierung des Knochenmarkes durch die Blutentnahme in Betracht gezogen werden, zeigten doch schon «blinde» Versuchsreihen ohne jegliche Injektion nach 3–5 Entnahmen ein Ansteigen der Reticulocytenwerte.

Der Anstieg der Höhenplasmagruppe am 9. Februar ergab insofern ein falsches Bild, als der Verdünnungseffekt vermindernd wirkte. Da das Verhalten der Versuchsperson 6 stark aus dem Rahmen fiel, wäre der mittlere Anstieg beträchtlich höher ($1{,}31 \pm 0{,}11$ statt $0{,}80 \pm 0{,}19 \cdot 10^6$ Erythrocyten/mm³), wenn man die Werte, die der Versuchsperson 6 zuzuschreiben sind ($7{,}02 \pm 0{,}05 \cdot 10^6$ Erythrocyten/mm³), nicht mitberücksichtigen würde.

2. Der Reticulocytenanstieg

Das Verhalten der Reticulocyten wurde in einer besonderen Versuchsreihe geprüft. Auf Abb. 3 sind die Erythrocyten- und Reticulocytenwerte eines Studenten eingetragen, der 8 Tage auf dem Jungfraujoch verbrachte. Es wurde großer Wert auf körperliche Betätigung gelegt. Nach einer anfänglichen Abnahme von 4,6 auf $4{,}1 \cdot 10^6$/mm³ (vgl. *Verzár* und *Vögtli* 1945) stiegen die Erythrocyten bis zum 4. Tag allmählich, nachher rascher auf $5{,}4 \cdot 10^6$/mm³ an. Die Zahl der Reticulocyten war erst am 3. Tag wesentlich erhöht, erreichte am 5. Tag ein Maximum und fiel in der Folge wiederum leicht ab.

Bei dieser Versuchsperson wurden 6 Blutentnahmen durchgeführt: eine Kontrollentnahme (a) vor Höhenaufenthalt, nach 24 Stunden Aufenthalt (b), am Morgen des dritten (c), des fünften (d), am Morgen und Abend (e, f) des achten Tages auf dem Jungfraujoch.

Die Wirkung des Plasmas vom 5. Tag (d) wurde besonders deutlich am Anstieg der Reticulocyten der Testtiere am Tage D + 2 der Abb. 4. Die Höhenplasmagruppe hatte an diesem Tage $383\,000 \pm 22\,000$ Reticulocyten pro mm³, woraus man durch den Vergleich mit den $124\,000 \pm 11\,000$ Reticulocyten/mm³ der Kontrollgruppe einen P-Wert von 0,0002 errechnen kann. Da diese Reticulocytose verbunden war mit einer Erythrocytose ($6{,}80 \pm 0{,}22$ gegen $5{,}95 \pm 0{,}15 \cdot 16^6$ Erythrocyten/mm³), konnte man eine echte Steigerung der Erythropoiese annehmen.

Im gleichen Versuch wurde die Inaktivierung des Höhenplasmas mittels 30minütiger Durchperlung von Sauerstoff geprüft. Die Werte wurden der Übersichtlichkeit halber nicht in die Abbildung 4 eingezeichnet. Die Reticulocyten stiegen von $199\,000 \pm 15\,000$ pro mm³ vor der Injektion auf $259\,000 \pm 13\,000$ pro mm³ am Tage D + 2. Daraus ergibt sich eine Ver-

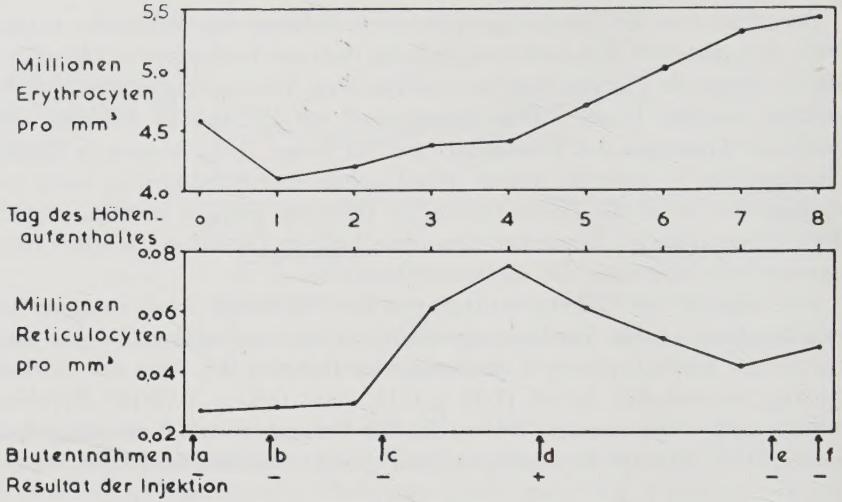


Abb. 3. Erythrocyten- und Reticulocytenwerte einer Versuchsperson während eines 8tägigen Aufenthaltes auf dem Jungfraujoch.

minderung der Wirksamkeit des Höhenplasmas (P unter 0,01), aber auch ein signifikanter Unterschied gegenüber der Kontrollgruppe (P = 0,002). Auch die Erythrocytenwerte ($6{,}25 \pm 0{,}49 \cdot 10^6/mm^3$) nahmen eine Mittelstellung zwischen den beiden Gruppen ein (nicht signifikant). Die Sauerstoffinaktivierung war in unseren Versuchen unvollständig. Sie könnte durch ungenügenden Sauerstoffkontakt bei Durchperlung des Plasmas bedingt sein.

Die Injektion der Plasmaproben der übrigen Blutentnahmen (b, c, e und f der Abb. 3) hatte keine signifikante Wirkung bei den Testtieren.

3. Die umgekehrte Wirkung

Wie bereits in Abb. 2 gezeigt wurde, kam es auch vor, daß die Testtiere nach einer Höhenplasmainjektion mit ihren Werten unter die Tiefenplasmakontrollgruppen absanken. Dies konnte mehrmals im Test beobachtet werden, wenn die Versuchsperson zur Zeit der Plasmaentnahme in den ersten Tagen des Höhenaufenthaltes keine Anzeichen einer gesteigerten Erythropoiese hatte. Diese Personen zeigten verschieden starke Grade von Höhenkrankheit.

Bei einer Versuchsperson, die sich zum ersten Male über 1500 m Höhe befand und die höhenkrank war, fiel während ihres 7tägigen Höhenaufenthaltes der Erythrocytenwert von 4,45 auf $3{,}78 \cdot 10^6/mm^3$ ab. Die Reticulocyten sanken in den ersten Tagen von $4‰$ auf $2‰$ der Erythrocyten, um am Schluß auf $7‰$ anzusteigen. Im entsprechenden Test zeigten die mit Plasma vom 1. Tag des Höhenaufenthaltes injizierten Tiere am 2. Tag nach der Injektion Reticulocyten- und Erythrocytenwerte, die signifikant unter den

Werten der Tiefenplasmakontrollgruppe lagen: Die Höhenplasmagruppe hatte 6,92 ± 0,19·10⁶ Erythrocyten/mm³ und 103 000 ± 9000 Reticulocyten pro mm³, während die Tiefenplasmakontrollgruppe 8,19 ± 0,29·10⁶ Erythrocyten mm³ und 189 000 ± 11 000 Reticulocyten/mm³ hatte. Der P-Wert der Differenz beträgt für die Erythrocyten 0,003 und für die Reticulocyten 0,0001.

4. Der Plasmaextrakt

Um die Eigenschaften des Höhenplasmas mit denjenigen des Anämisiertenplasmas vergleichen zu können, wurde aus Höhenplasma ein Extrakt nach der Methode von *Borsook* (1954) hergestellt. Da bei dieser Extraktzubereitung das Plasma 15 Minuten bei einem pH von 5,5 gekocht wird und man nur das Filtrat weiterverwendet, ist das Endprodukt weitgehend von Eiweißen befreit.

Die Versuchsreihe bestand aus drei Gruppen zu je 8 Ratten, denen während 3 Tagen täglich 1% des Körpergewichtes Plasma bzw. Plasmaextrakt eingespritzt wurde. Das Blut von mehreren Personen war am 4. Tag des Höhenaufenthaltes entnommen worden, wurde sofort zu Plasma verarbeitet und zu einer Gesamtprobe zusammengeschüttet. Die erste Gruppe von Testtieren erhielt Höhenplasma, die zweite den Extrakt und die dritte mittels Sauerstoffdurchperlung inaktiviertes Höhenplasma.

Wie aus den Tabellen 1 und 2 hervorgeht, war der Extrakt des Höhenplasmas wie auch das unbehandelte Höhenplasma wirksam, dagegen hatte das mit Sauerstoff behandelte Plasma an Wirkung eingebüßt.

Tabelle 1

Erythrocytenmittelwerte am 21. und 24. Juli von 3 Gruppen zu 8 Ratten, die am 21., 22. und am 23. Juli je eine Injektion von Höhenplasma oder Höhenplasmaextrakt oder von sauerstoffinaktiviertem Höhenplasma bekommen hatten. ±-Werte beziehen sich auf den mittleren Fehler des Mittelwertes

	21. Juli (vor Injektionen)		24. Juli (nach Injektionen)	
	Erythrocyten in Millionen pro mm³	P-Werte gegenüber Kontr.	Erythrocyten in Millionen pro mm³	P-Werte gegenüber Kontrollen
Höhenplasmagruppe	6,59 ± 0,15	0,5	7,15 ± 0,14	unter 0,005
Höhenplasma-extraktgruppe	6,52 ± 0,16	0,89	7,12 ± 0,12	unter 0,005
Kontrollgruppe (O_2-inaktiviertes Höhenplasma)	6,49 ± 0,14		6,37 ± 0,15	

5. Unterdruckkammerversuche

Die Unterdruckversuche wurden in der Kammer des Göttinger Physiologischen Institutes mit Studenten durchgeführt. Während des Kammer-

Tabelle 2

Reticulocytenmittelwerte der gleichen Tiere wie in Tabelle 1. Beobachtungen zu den gleichen Zeiten wie in Tabelle 1

	21. Juli (vor Injektionen)		24. Juli (nach Injektionen)	
	Reticulocyten in Millionen pro mm^3	P-Werte gegenüber Kontr.	Reticulocyten in Millionen pro mm^3	P-Werte gegenüber Kontrollen
Höhenplasmagruppe	$0{,}077 \pm 0{,}016$	0,75	$0{,}392 \pm 0{,}028$	unter 0,0001
Höhenplasma-extraktgruppe	$0{,}104 \pm 0{,}012$	0,38	$0{,}260 \pm 0{,}013$	unter 0,0001
Kontrollgruppe (O_2-inaktiviertes Höhenplasma)	$0{,}085 \pm 0{,}015$		$0{,}086 \pm 0{,}014$	

aufenthaltes wurde für fortlaufende Erneuerung der Luft gesorgt. Die Drucke wurden auf ± 5 mm Hg genau eingehalten.

Die Studenten wurden verschiedenen Drucken ausgesetzt:

1. Versuch: 8 Stunden auf 4500 m Höhe (= 420 mm Hg)
2. Versuch: 2 Stunden auf 4500 m Höhe (= 420 mm Hg)
3. Versuch: 1 Stunde auf 6000 m Höhe (= 390 mm Hg)
4. Versuch: 1 Stunde auf 6000 m Höhe (= 390 mm Hg)
   ½ Stunde auf 7000 m Höhe (= 308 mm Hg)

Bei den Studenten wurden Hämoglobin, Erythrocyten und Reticulocyten vor dem Aufstieg und drei Tage nach dem Versuch gemessen. Die Werte zeigten keine signifikante Veränderung.

Am Ende jedes Versuches wurde den Studenten auf der jeweiligen Höhe Blut entnommen. Das Plasma wurde Testtieren injiziert. Diese zeigten gegenüber Kontrolltieren (Kontrollplasma und durch Sauerstoff inaktiviertes Unterdruckkammer-Plasma) keine signifikanten Unterschiede in den Reticulocyten- und Erythrocytenwerten.

Diskussion

Den Zuständen, in denen Hämopoietin bisher nachzuweisen war, ist der erniedrigte Sauerstoffpartialdruck im Blute gemeinsam (siehe Einleitung). Es ist deshalb nicht überraschend, daß auch im Höhenplasma ein die Erythropoiese stimulierender Faktor gefunden werden kann.

Beachtung verlangen die zeitlichen Verhältnisse. Bei Versuchstieren (Abb. 4) erreicht die Zahl der Reticulocyten zwei bis drei Tage nach der Injektion eines aktiven Plasmas ihr Maximum. Daraus wäre zu erwarten, daß im menschlichen Plasma ca. zwei Tage vor dem Gipfel der menschlichen Reticulocytenkurve das Hämopoietin am reichlichsten vorkommt und daher am besten nachzuweisen sein sollte; stattdessen gelang der Nachweis von

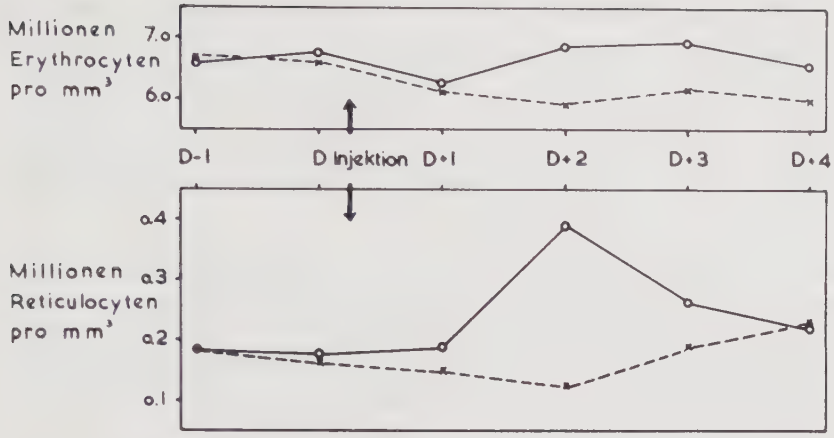


Abb. 4. Wirkung einer Plasmainjektion der Blutentnahmen a (x–x–x) und d (o–o–o) von Abb. 3 auf Testtiere. Die Erythrocytenwerte wurden mit dem Hämoskop von Hellige bestimmt.

Hämopoietin nur zur Zeit des Gipfels der menschlichen Reticulocytenkurve, nicht aber zwei Tage vorher (c in Abb. 3). Eine Erklärung für diese Tatsache kann nicht leicht gefunden werden, wenn nicht die Unsicherheit des Testes angeschuldigt werden muß. Immerhin sei erwähnt, daß erstens *Hirsjärvi* (1953) eine positive Korrelation zwischen Hämopoietingehalt und Reticulocytenzahl der Spendertiere findet und daß zweitens *Gordon* et al. (1955) bei der Anämisierung zwecks Gewinnung von Hämopoietin Wert auf hohe Reticulocytenzahlen legen. Auf Grund dieser Annahme ist es auch nicht verwunderlich, daß in diesem Falle am 7. und 8. Tag keine vermehrte Plasmaaktivität mehr nachzuweisen ist, da zu dieser Zeit die Reticulocytose schon teilweise zurückgegangen ist. Wenn sich dieser Befund weiter bestätigt, sollte man daraus schließen, daß dieser Teil der Höhenanpassung abgeschlossen und eine genügende Sauerstoffversorgung der auslösenden Stelle erreicht ist.

Die Tatsache, daß bei relativ kurzem Aufenthalt in der Unterdruckkammer keine Vermehrung der Plasmaaktivität nachzuweisen ist, paßt gut in dieses Bild, hatten doch die Versuchspersonen selbst einige Tage nach dem Versuch keine Anzeichen einer gesteigerten Erythropoiese.

Für die Deutung der umgekehrten, d. h. der hemmenden Wirkung gewisser Plasmaproben auf das Knochenmark gibt es drei Möglichkeiten der Erklärung: Erstens kann es sich bei Höhenkranken um einfache Übertragung von toxischen Stoffen auf das Testtier handeln. Zweitens könnte man annehmen, daß der Höhenkranke weniger Hämopoietin besitzt, als im Normalblut vorhanden ist. Das hämopoietinproduzierende Organ könnte in der ersten Zeit auch unter Sauerstoffmangel leiden und daher gehemmt werden. Drittens könnte man die Wirkung auf ein Antihämopoietin zurückführen.

Der Versuch mit Plasmaextrakt bringt übereinstimmende Resultate mit den Arbeiten von *Borsook* (1954) und *Gordon* (1955). Da dieser Extrakt fast vollständig frei von Eiweißen ist, kann man eine Wirkung infolge Injektion von artfremden Eiweißen praktisch ausschließen. Dieser Versuch bestätigt auch die von *Döring* und *Loeschcke* (1949) gefundene Thermostabilität des Hämopoietins. Die Ammoniumaussalzung nach der Methode von *Erslev* (1954) wurde nicht durchgeführt.

Die Wirkungsweise des Hämopoietins ist unklar, auch über die anatomische Lage des Entstehungsortes herrschen verschiedene Ansichten. Einerseits nehmen *Stohlmann* u. Mitarb. (1954) auf Grund einer sekundären Polycythämie einen Regulierungsmechanismus in der unteren Körperhälfte an. Anderseits beschreiben *Contopoulos* u. Mitarb. (1954, 1955) neuerdings wieder einen Hypophysenfaktor, der stimulierend auf die Erythropoiese wirkt.

Zusammenfassung

1. Es wird gezeigt, daß in menschlichem Plasma während eines Aufenthaltes in der Höhe (3500 m) ein Faktor vorhanden ist, der bei Ratten die Erythropoiese stimuliert (Hämopoietin von *Carnot* und *Deflandre*).

2. Die größte hämopoietische Aktivität des menschlichen Plasmas wird in dem Zeitpunkt gefunden, wo die Reticulocytenzahl durch ein Maximum geht.

3. Das Plasma von einzelnen Versuchspersonen, die keinen Anstieg der Erythrocyten- und Reticulocytenzahl zeigten, erwies sich im Tierexperiment als unwirksam.

4. Nach relativ kurzem Aufenthalt in der Unterdruckkammer (bis zu 8 Stunden) wurde das menschliche Plasma nicht als wirksam befunden.

5. Die hämopoietische Wirksamkeit des Höhenplasmas ist nach Durchperlen mit reinem Sauerstoff (30 Minuten) vermindert.

6. Hämopoietin kann dagegen im gekochten und fast vollständig eiweißfreien Extrakt nachgewiesen werden.

Summary

1. Erythropoiesis in rats is stimulated by injection of human plasma, drawn from subjects which are staying at high altitude (3500 m) (Hemopoietin of *Carnot* and *Deflandre*).

2. The greatest hemopoietic activity of the human plasma was found at a time, when the number of reticulocytes in the blood passed through a maximum.

3. The plasma of such persons, who showed no rise of the number of erythrocytes and reticulocytes, proved to be inactive in the animal experiment.

4. After a relatively short stay in the low pressure chamber (up to 8 hours) the human plasma proved to be inactive.

5. The hemopoietic activity of the altitude plasma was diminished after treatment with pure oxygen (30 minutes).

6. Hemopoietin on the other hand could be demonstrated to be present in boiled and almost proteinfree extract.

Ich danke Herrn Prof. *A. von Muralt* und Herrn Prof. H. H. *Loeschcke* für die Problemstellung und die wohlwollende Unterstützung.

Bonsdorff E. and *Jalavisto E.:* A humoral mechanism in anoxic erythrocytosis. Acta physiol. scand. **16,** 150–170 (1948).

Bonsdorff E.: On the presence of erythropoietins in the plasma from sheep foetuses during the latter half of gestation. Acta physiol scand. **18,** 51–62 (1949).

Borsook H., Graybiel A., Keighley G. and *Windsor E.:* Polycythemic response in normal adult rats to a nonprotein plasma extract from anemic rabbits. Blood **9,** 734–742 (1954).

Carnot P. et *Deflandre C.:* Sur l'activité hémopoiétic du serum au cours de la régénération du sang. C. R. Acad. Sci. (Paris) **143,** 384–386, 432–435 (1906).

Castle W. B.: Erythropoiesis: normal and abnormal. Bull. N.Y. Acad. Med. **30,** 827–853 (1954).

Contopoulos A. N., Ellis S., Simpson M. E., Lawrence J. H. and *Evans H. M.:* Production of polycythemia in hypophysectomized rats by the pituitary erythropoietic factor. Endocrinology **55,** 808–812 (1954).

Contopoulos A. N., Van Dyke D. C., Ellis S., Simpson M. E., Lawrence J. H. and *Evans H. M.:* Prevention of neonatal anemia in the rat by the pituitary erythropoietic factor. Blood **10,** 115–119 (1955).

Döring G. K. und *Loeschcke H. H.:* Die Thermostabilität des oxydablen Hämopoietins aus menschlichem Nabelschnurblut. Pflüg. Arch. ges. Physiol. **251,** 220–224 (1949).

Erslev A. J. and *Lavietes P. H.:* Observations on the nature of the erythropoietic serum factors. Blood **9,** 1055–1061 (1954).

Erslev A. J.: Physiologic control of red cell production. Blood **10,** 954–961 (1955).

Förster J.: Luftverdünnung und Blutregeneration durch «Haemopoietine». Biochem. Z. **145,** 309 –317 (1925).

Goldeck H. und *Heinrich W. D.:* Die tagesperiodischen Spontanschwankungen der Blutmauserung bei der Laboratoriumsratte. Acta haemat. **2,** 167–177 (1949).

Gordon A. S., Piliero S. J. and *Tannenbaum M.:* Erythropoietic activity of blood and tissues of anemic rabbits. Amer. J. Physiol. **181,** 585–588 (1955).

Grant W. C. and *Root W. S.:* Fundamental stimulus of erythropoiesis. Physiol. Rev. **32,** 449–498 (1952).

Günther B., Hodgson G., Tohé J. and *Quappe O.:* The inactivation by oxygen of the erythropoietic effect of plasma of rabbits rendered anemic by bleeding. Acta physiol. lat.-amer. **1,** 271–276 (1951).

Hirsjärvi E.: Erythrocytosis-promoting activity in stagnant blood and in blood subjected to low atmospheric pressure in vitro. Ann. Med. exp. Fenn. **31,** Suppl. 3 (1953).

Hirsjärvi E.: Effect of large amounts of plasma from desoxygenated blood on erythropoiesis. Acta physiol. scand. **34,** 338–344 (1955).

Hodgson G. and *Tohà J.:* The erythropoietic effect of urine and plasma of repeatedly bled rabbits. Blood **9,** 299–309 (1954).

Klingelhöffer K. O.: Über die Wirkung des Sauerstoffes auf das Hämopoietin des Nabelschnurblutes. Pflüg. Arch. ges. Physiol. **250,** 465–473 (1948).

Linder A.: Statistische Methoden. Birkhäuser, Basel 1945.

Loeschcke E. und *Schwartzer K.:* Untersuchungen zur Frage der fetalen Polyglobulie. Mschr. Kinderheilk. **81,** 25–28 (1939).

Loeschcke H. H.: Über die humorale Steuerung der normalen Erythrocytenbildung. Z. Vitamin-, Hormon- u. Fermentforsch. **3,** 346–359 (1950).

Müller P. Th.: Über die Wirkung des Blutserums anämischer Tiere. Arch. Hyg. (Berl.) **75,** 290–320 (1912).

Nizet A.: Erythropoièse et métabolisme protéique. J. Physiol. (Paris) **47,** 7–60 (1955).

Reissmann K. R.: Studies on the mechanism of erythropoietic stimulation in parabiotic rats during hypoxia. Blood **5,** 372–380 (1950).

Stohlmann F. L., Rath C. E. and *Rose J. C.:* Evidence of humoral regulation of erythropoiesis. Studies on a patient with polycythemia secondary to regional hypoxia. Blood **9,** 721–733 (1954).

Têi, Yu-Tin: Studies on hemopoietic substance in blood under various conditions. J. Chosen Med. Ass. **28,** 129 (Abstr. 7–8), 299 (Abstr. 15), 449 (Abstr. 21), 691 (Abstr. 32), 1460 (Abstr. 71) (1938).

Verzár F. und *Vögtli W.:* Initiale Erythrocyten-Veränderungen im Hochgebirge. Höhenklima-Forsch. Basler Physiol. Inst. **1945,** 29–40.

Nach Abschluß des Manuskriptes wurden mir noch folgende bemerkenswerte Arbeiten bekannt:

Gley P. et *Delor J.:* Sur quelques propriété physicochimiques de l'hématopoiétine. C. R. Soc. Biol. (Paris) **149,** 635–637 (1955).

Keller H. M.: Erythropoietisch wirksame Substanzen des Blutserums. Helv. med. Acta Kongreßband **1957,** 1–7.